

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-129168

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)5月17日

C 07 D 211/26
A 61 K 31/395
31/40

7180-4C

AAH

※

審査請求 未請求 請求項の数 12 (全27頁)

⑮ 発明の名称 新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

⑯ 特 願 平1-246626

⑰ 出 願 平1(1989)9月25日

優先権主張 ⑱ 1988年9月26日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8822508.1

㉑ 発 明 者 ビットリオ・ベツチエ イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021、ヴィア、ザン
ツチ ベレツチ、ドットレー・ロ・ザンベレツチ・エツセ・ビ
ア(番地なし)

㉒ 出 願 人 ドットレー・ロ・ザン イタリア国、ミラノ、バランザーテ20021、ヴィア、ザン
ベレツチ・エツセ・ベレツチ(番地なし)
ビ・ア

㉓ 代 理 人 弁理士 秋沢 政光 外1名
最終頁に続く

明細書の淨粋(内容に変更なし)

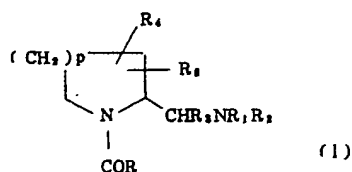
明 細 書

1. 発明の名称

新規化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

2. 特許請求の範囲

(1) 式(1)



[式中

RCOは、若くRが置換もしくは非置換の炭素環式芳香族又は複素環式芳香族環を含むアシル基であり；
R₁及びR₂は独立して水素、C₁〜。アルキル、
C₂〜。アルケニル、C₃〜。シクロアルキル又は
C₄〜。シクロアルキルアルキル基であるか又は一
緒になつてC₃〜。枝分れ鎖もしくは直鎖ポリメチ
レン又はC₃〜。アルケニレン基(任意にヘテロ原

子により置換されていてもよい)を形成し；

R₃は水素、C₁〜。アルキル又はフェニルである
か、又はR₃はR₁と一緒になつて-(CH₂)₃-又は
-(CH₂)₄-基を形成し；

R₄及びR₅は独立して水素、ヒドロキシル、ハ
ロゲン、C₁〜。アルキル又はアリールであり、た
だしR₄及びR₅の両方は同時に水素ではなく；
そしてpは1〜4の整数である]

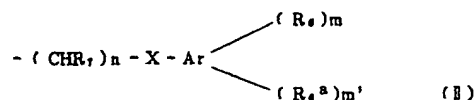
の化合物又はその塩又は塩。

(2) R₁及びR₂のそれぞれがメチル、エチル、
プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシルである
請求項1記載の化合物。

(3) R₁及びR₂が一緒になつてプロピレン、ブ
チレン、ペンチレン又はヘキシル基又は

-CH₂-CH=CH-CH₂-基を形成する請求項1記載
の化合物。

(4) Rが式(II)



〔式中 n は 0, 1 又は 2 であり；

m は 0, 1 又は 2 であり；

m' は 0, 1 又は 2 であり、ただし $m+m' \leq 2$ であり；

X は直接結合又は O 、 S 又は NR_z (式中 R_z は水素又は $C_1 \sim$ アルキルである) であり；

Ar は置換もしくは非置換の炭素環式又は複素環式基であり；

R_1 及び R_2 のそれぞれは $C_1 \sim$ アルキル、

$C_2 \sim$ アルケニル、 $C_3 \sim$ アルキニル、 $C_1 \sim$ ハロアルキル、

$C_2 \sim$ ハロアルケニル、 $C_3 \sim$ ハロアルキニル、任意に置換されていてもよいフェニル、

任意に置換されていてもよいフェニル $C_1 \sim$ アルキル、

ヒドロキシル、 $C_1 \sim$ アルコキシ、チオール、

$C_1 \sim$ アルキルチオ、 $C_1 \sim$ ハロアルコキシ、

$C_1 \sim$ ハロアルキルチオ、ハロゲン、

NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_2CH_2H$ 、

$-OCCl_2CF_3$ 、 $-COOR_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、

$-SO_2NR_{13}R_{14}$ 及び $-COR_{15}$ (式中 $R_9 \sim R_{15}$ のそれぞれは独立して水素、 $C_1 \sim$ アルキル、任意に置換されていてもよいフェニル又は任意に置換され

又は NR_z (式中 R_z は水素又は $C_1 \sim$ アルキルである) である) であり、

そして R_y は $-(CH_2)_q-$ (式中 q は 1 ~ 4 の整数である) である]

を有する請求項 1 ~ 3 の何れか一つの項記載の化合物。

(6) 化合物が

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3 - メチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 4 - メチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 5 - メチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 6 - メチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 -

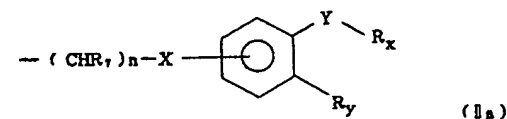
ていてもよいフェニル $C_1 \sim$ アルキルである) であるか；

又は m が 2 であり m' が 0 であるとき 2 個の R_1 は $C_2 \sim$ ポリメチレン基を形成し；

そして R_7 は水素又は $C_1 \sim$ アルキルである]

を有する請求項 1 ~ 3 の何れか一つの項記載の化合物。

(5) R が式 (IIa)



〔式中基 $-(CHR_7)_n-X$ は請求項 4 で規定した通りであつて YR_x 又は R_y に対してメタ又はパラ位にあり；

Y は $>C=O$ 、 $>CHOH$ 、 $-S=O$ 又は SO_2 であり；

R_x 及び R_y のそれぞれは $C_1 \sim$ アルキルであるか、又は

R_x 及び R_y は一緒に結合しそして R_x は

$-(Z)_m-$ (式中 m は 0 又は 1 であり Z は O 、 S

(ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3 - ヒドロキシピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3,3 - ジメチルピペリジン；

1 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3,3 - ジメチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロメチルフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 5,5 - ジメチルピペリジン；

1 - (5,6,7,8 - テトラヒドロナフト - 2 - イル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3,3 - ジメチルピペリジン；

1 - (1 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - (2H) - ナフト - 6 - イル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 3,3 - ジメチルピペリジン；

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル - 4,4 - ジメチルピペリジン；

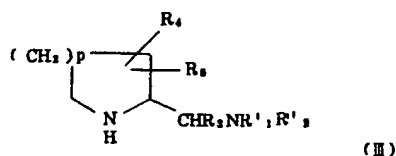
1-(4-トリフルオロメチルフエニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジン;

(-)-1-(4-トリフルオロメチルフエニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルピペリジン;

(+)-1-(4-トリフルオロメチルフエニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルピペリジン

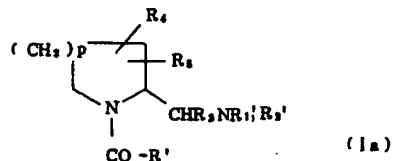
から選ばれる請求項1記載の化合物。

(7) 式(III)



(式中 R_1, R_2, R_3 及び p は請求項1の式(1)について規定した通りであり、そして R_1' 及び R_2' は請求項1の式(1)について規定した R_1 及び R_2 か又は R_1 及び R_2 へ転換できる基又は原子であ

る)の化合物と式 $R'CO\cdot OH$ (式中 R' は式(1)について規定した R 又は R へ転換できる基である)の化合物又はその活性誘導体とを反応させて式(1a)



の化合物を形成し、次に任意に下記の工程即ち

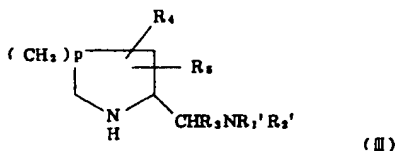
(a) R_1', R_1' 又は R_2' が R, R_1 及び R_2 以外のとき R_1', R_1' 又は R_2' を R, R_1 又は R_2 へ転換して式(1)の化合物を得る工程、

(b) R_1', R_1' 及び R_2' が R, R_1 及び R_2 のとき成る R, R_1 又は R_2 を他の R, R_1 又は R_2 へ転換して式(1)の化合物を得る工程、

(c) 式(1)の得られた化合物の塩及び/又は誘導体を形成する工程

の1個以上を行つてもよいことよりなる請求項1

(8) 式(III)



(式中 R_1', R_2', R_3, R_4 及び p は請求項7で規定した通りである)

の化合物。

(9) 請求項1~6の何れか一つの項記載の化合物及び製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物。

(10) 活性治療物質として用いられる請求項1~6の何れか一つの項記載の化合物。

(11) 痛み又は低ナトリウム症の症状の治療に用いられる請求項1~6の何れか一つの項記載の化合物。

(12) 痛み又は低ナトリウム血症の症状の治療用の薬剤の製造における請求項1~6の何れか一つの

項記載の化合物の用途。

3. 発明の詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は新規なアザ環状誘導体、その製法及びその薬用としての用途特に鎮痛剤に関する。

〔従来の技術〕

カプバ受容体拮抗剤である化合物は、カプバオピオイド受容体との相互反応により鎮痛剤として働く、古典的な μ -受容体拮抗剤例えばモルヒネよりもカプバ受容体拮抗剤が優れている点は、鎮痛作用を生じさせる能力がある一方、モルヒネ様の行動上の効果及び習慣性の可能性がないことにある。

ヨーロッパ特許公開第232612号明細書は、モルヒネ及びモルヒネ類似体の行動上の効果の或るものを欠いてカプバ受容体拮抗作用を示しそして従つて鎮痛剤としての治療上に利用しうる可能性のある一群のアザ環状誘導体を開示している。

〔発明の概要〕

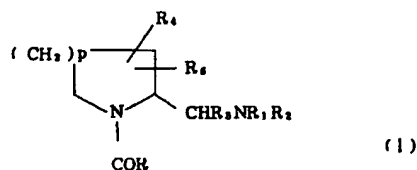
アザ環の核が少なくとも1個の置換基を有する

構上関連のあるアザ環状誘導体の新規な群が見出され、それらは又前述の望ましくない行動上の効果なしにカッパ受容体拮抗作用の可能性を示す。

その上、この新規な群の誘導体は、有効な鎮痛活性を保ちつつ、対応する置換していないアザ環状誘導体より改善された活性時間を示し勝ちである。

新規な群の誘導体は又利尿活性を有し、それはそれらが哺乳動物の低ナトリウム血症の症状の治療に用いられる可能性があることを示す。

本発明によれば、式 (I)



〔式中〕

RCO は、基 R が置換もしくは非置換の炭素環式芳香族環

は、6～12個の環炭素原子を有する単環又は縮合環を含み、用語「複素環式芳香族基」は酸素、窒素及び硫黄から選ばれる環又はそれぞれの環の4個以内のヘテロ原子を含む5～12個の環原子を有する単環又は縮合環を含む。

炭素環又は複素環式基が縮合した2個の環系るとき1個又は両方の環は概して芳香族である。

好適には環の1個は芳香族であり他は非芳香族である。

C₁～、アルキル基は直鎖又は枝分れ鎖でありその例はメチル、エチル、プロピル、n-ブチル、n-ペンチル又はn-ヘキシル好ましくはメチルである。

C₂～、アルケニル基の例は1-及び2-プロペニルであり；C₃～、シクロアルキル基の例はシクロプロピルでありそしてC₄～₁₁シクロアルキルアルキル基の例はシクロプロピルメチルである。

R₁ 及び R₂ が一緒になつて直鎖又は枝分れ鎖のポリメチレン基を形成するときその例はプロピレン、ブチレン、ペンチレン又はヘキシレン好ま

しくは芳香族を含むアシル基であり；

R₁ 及び R₂ は独立して水素、C₁～、アルキル、C₂～、アルケニル、C₃～、シクロアルキル又はC₄～₁₁シクロアルキルアルキル基であるか又は一緒になつてC₂～、枝分れ鎖もしくは直鎖ポリメチレン又はC₃～、アルケニレン基（任意にヘテロ原子により置換されていてもよい）を形成し；

R₃ は水素、C₁～、アルキル又はフェニルであるか、又はR₃ はR₁ と一緒になつて-(CH₂)₃-又は-(CH₂)₄-基を形成し；

R₄ 及び R₅ は独立して水素、ヒドロキシル、ハロゲン好ましくは弗素、C₁～、アルキル好ましくはメチル又はエチル、又はアリール好ましくはフェニルであつてただしR₄ 及びR₅ の両方が同時に水素ではなく；そしてpは1～4の整数好ましくは2である]

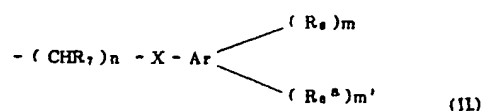
の化合物又はその前体或は塩が提供される。

R₄ 及びR₅ はアザ環の核の同一又は異なる炭素原子に位置できる。

ここで用いられるとき用語「炭素環芳香族基」

しくはブチレン又は1-メチル-ブチレンである。アルケレン基として、R₁-R₂は化式的には-CH₂-CH=CH-CH₂-である。ヘテロ原子の例は酸素及び硫黄特に酸素であり、さらに好適なヘテロ原子置換ポリメチレン基は-CH₂CH₂OCH₂CH₂-である。

基 R は好ましくは式 (II)



〔式中nは0,1又は2であり；

mは0,1又は2であり；

m'は0,1又は2であり、ただしm+m'≤2であり；

Xは直接結合又はO, S又はNR₆（式中R₆は水素又はC₁～、アルキルである）であり；

Arは置換した又は置換していない炭素環式又は複素環式基であり；

R₆ 及びR₆^aのそれぞれはC₁～、アルキル、C₂～、アルケニル、C₃～、アルキニル、C₁～、ハロアルキル、C₂～、ハロアルケニル、C₂～、ハロ

アルキニル、任意に置換されていてもよいフェニル、任意に置換されていてもよいフェニル $C_1\sim$ 、アルキル、ヒドロキシル、 $C_1\sim$ 、アルコキシ、チオール、 $C_1\sim$ 、アルキルチオ、 $C_1\sim$ 、ハロアルコキシ、 $C_1\sim$ 、ハロアルキルチオ、ハロゲン、 NO_2 、 CN 、 CF_3 、 $-OCF_3$ 、 $-OCHF_2$ 、 $-OCF_2CH_2H$ 、 $-OCCl_2CF_3$ 、 $-COOR_9$ 、 $-CONR_{10}R_{11}$ 、 $-SO_2R_{12}$ 、 $-SO_2NR_{13}R_{14}$ 及び $-COR_{15}$ (式中 $R_9\sim R_{15}$ のそれぞれは独立して水素、 $C_1\sim$ 、アルキル、任意に置換されていてもよいフェニル又は任意に置換されていてもよいフェニル $C_1\sim$ 、アルキルである) であるか；

又は m が 2 であり m' が 0 であるとき 2 個の R_6 は $C_3\sim$ 、ポリメチレン基を形成し；

そして R_7 は水素又は $C_1\sim$ 、アルキル例えばメチル又はエチルである]

を有する。

好ましいハロゲンは F、Cl 及び Br である。

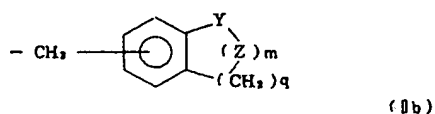
2 個の R_6 が結合するときそれらは好ましくは縮合したシクロペンチル又はシクロヘキシル環を

(式中 R_2 は水素又は $C_1\sim$ 、アルキルである) である] であり、

そして R_y は $-(CH_2)_q-$ (式中 q は 1~4 の整数好ましくは 2 又は 3 である) である]

を有する。

式 (IIa) の好ましい下位基は式 (IIb)

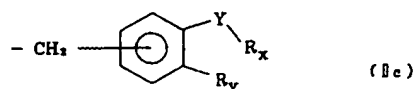


(式中 Y, Z, m, q 及び $-CH_2-$ の位置は式 (IIa) で規定した通りである)

の基である。

好ましくは q は Z が酸素であり m が 1 のとき 2 でありそして m が 0 のとき q は 3 である。

式 (IIa) の他の好ましい下位基は式 (IIc)



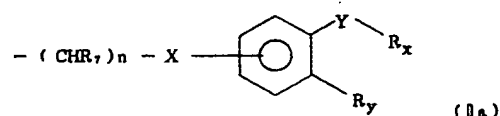
形成する。

好ましくは Ar はフェニルでありそして R_6 又は R_6' は好ましくはメタ及び/又はパラ位にある。

好ましくは R_6 又は R_6' は酸素、塩素又は CF_3 であり、特にメタ-又はパラ-位にある。

X は代表的には酸素又は直接結合であり、 n は代表的には 0 又は 1 である。

他の好ましい基 R は式 (IIa)



(式中基 $-(CHR_7)_n-X-$ は式 II で規定した通りであつて YR_x 又は R_y に対してメタ-又はパラ-位にあり；

Y は $>C=O$ 、 $>CHOH$ 、 $-S=O$ 又は SO_2 であり；

R_x 及び R_y のそれぞれは $C_1\sim$ 、アルキルであるか、又は

R_x 及び R_y は一緒に結合しそして R_x は $-(Z)m-$ (式中 m は 0 又は 1 であり Z は O, S 又は NR_2

(式中 Y は $C=O$ 又は $CHOH$ であり、 R_x 及び R_y のそれぞれは $C_1\sim$ 、アルキル好ましくはメチルでありそして $-CH_2-$ の位置は式 (IIa) で規定した通りである)

の基である。

式 I の化合物又はそれらの塩又は溶媒和物は、好ましくは製薬上許容しうる又は実質的に純粋な形にある。製薬上許容しうる形により、特に通常の製薬上の添加物例えば希釈剤及び担体を除きそして通常の投与量で有毒と考えられる材料を含まない製薬上許容しうるレベルの純度のものを意味する。

実質的に純粋な形は、一般に少くとも 50 多 (通常の製薬上の添加物を除く)、好ましくは 75 多さらに好ましくは 90 多そしてなお好ましくは 95 多の式 I の化合物又はその塩又は溶媒和物を含まらう。

一つの好ましい製薬上許容しうる形は、製薬組成物中の形を含む結晶状の形である。塩及び溶媒和物の場合、追加のイオン性及び溶媒部分も又無

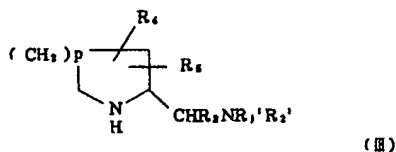
得でなければならない。

式(1)の化合物の製薬上許容しうる塩の例は、従来の製薬上の酸例えばマレイン酸、塩酸、臭化水素酸、硝酸、酢酸、フマル酸、サルチル酸、くえん酸、乳酸、マンデル酸、酒石酸、こはく酸、安息香酸、アスコルビン酸及びメタンスルホン酸との酸付加塩を含む。

式(1)の化合物の製薬上許容しうる溶媒和物の例は、水和物を含む。

式(1)の化合物は少くとも1個の不斉中心を有し、それ故1種より多い立体異性の形で存在する。本発明はすべてのこのような形を含み又ラセミ体を含むその混合物を含む。

本発明は又式(II)



(式中R₁, R₂, R₃及びpは式(1)について規定し

和物を形成する工程

の1種以上を行つてもよいことよりなる式(1)の化合物を製造する方法を提供する。

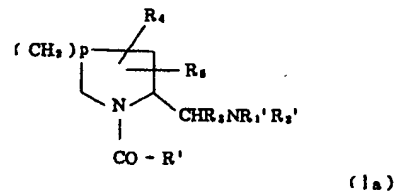
式(1)の化合物の好適な活性誘導体は、酸塩化物又は酸無水物である。他の好適な誘導体は酸とアルキルクロロホルメートとの間で形成された混合無水物である。

例えば当業者に周知の標準の方法では式(II)の化合物は以下のものとカップリングする。

- (a) 無機又は有機の塩基の存在下の酸塩化物。
- (b) ジシクロヘキシルカルボジイミド、N-ジメチルアミノプロピル-N'-エチルカルボジイミド又はカルボニルジイミダゾールの存在下の酸。
- (c) 酸及びアルキル(例えばエチル)クロロホルメートからその場で生じた混合無水物。

好適な置換基の相互転換により、式(1a)の化合物は式(1)の化合物に転換できるか又は式(1)の一つの化合物は式(1)の他の化合物に転換できることは理解されよう。従つて式(1)及び(1a)

た通りであり、そしてR₁'及びR₂'は式(1)について規定したR₁及びR₂か又はR₁及びR₂へ転換できる基又は原子である)の化合物と式R'CO-OH(式中R'は式(1)について規定したR又はRへ転換できる基である)の化合物又はその活性誘導体とを反応させて式(1a)



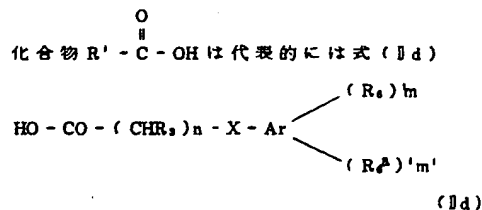
の化合物を形成し、次に任意に下記の工程即ち

- (a) R₁', R₁'又はR₂'がR, R₁及びR₂以外のときR₁', R₁'又はR₂'をR, R₁又はR₂へ転換して式(1)の化合物を得る工程、
- (b) R₁', R₁'及びR₂'がR, R₁及びR₂のとき或るR, R₁又はR₂を他のR, R₁又はR₂へ転換して式(1)の化合物を得る工程、
- (c) 式(1)の得られた化合物の塩及び/又は溶媒

の或る化合物は本発明の他の化合物を形成するのに有用な中間体である。

R₁'及びR₂'はアルキル基であつて従来のアミン脱アルキル化によりR₁'/R₂'水素原子に転換される。R₁'又はR₂'がベンジル又は置換ベンジルのときそれは接触水素化又は還元の方法によりR₁又はR₂水素原子に転換できる。R₁'及びR₂'が水素原子のときそれらは従来のアミンアルキル化により又はアシル化次に還元によりR₁及びR₂アルキル基に転換できる。R₁'及びR₂'は好ましくはそれぞれR₁及びR₂である。

上述の方法は一般にジアステロ異性体の混合物を提供し、それらは次にカラムクロマトグラフィにより異性体に分離できる。

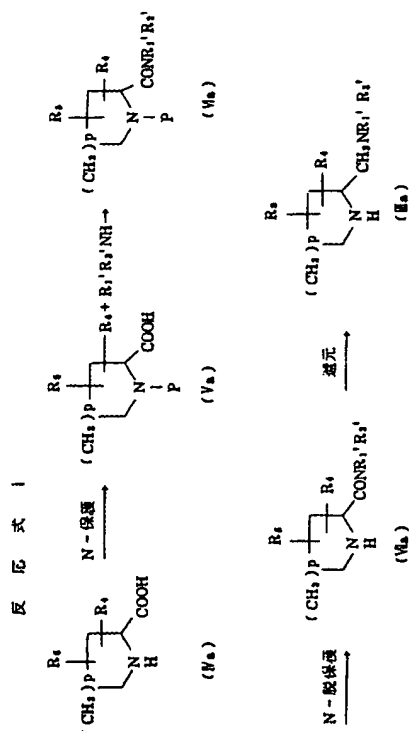


(式中 R_3' は R_3 であり $(R_3^A)'$ は R_3^A であつて式(II)について規定されているか、又は R_3 又は R_3^A へ転換できる基又は原子であり、他の置換基は式(II)について規定した通りである)のものである。

R_3 又は R_3^A を得る芳香族基 Ar の置換基 R_3' 又は $(R_3^A)'$ の転換は、一般に芳香族化学の技術において周知である。 R_3' は好ましくは R_3 であり $(R_3^A)'$ は好ましくは R_3^A である。

式(I)の化合物は、適切な有機酸又は鉱酸との反応によりそれらの製薬上許容しうる酸付加塩に転換できる。式(I)の化合物の溶媒和物は、適切な溶媒による結晶化又は再結晶化により形成できる。例えば水和物は水溶液又は水を含む有機溶媒中の溶液による結晶化又は再結晶化により形成できる。

又製薬上許容できない式(I)の化合物の塩又は溶媒和物は、製薬上許容しうる塩又は溶媒和物の製造の中間体として有用である。従つてこのような塩又は溶媒和物も又本発明の一部を形成する。



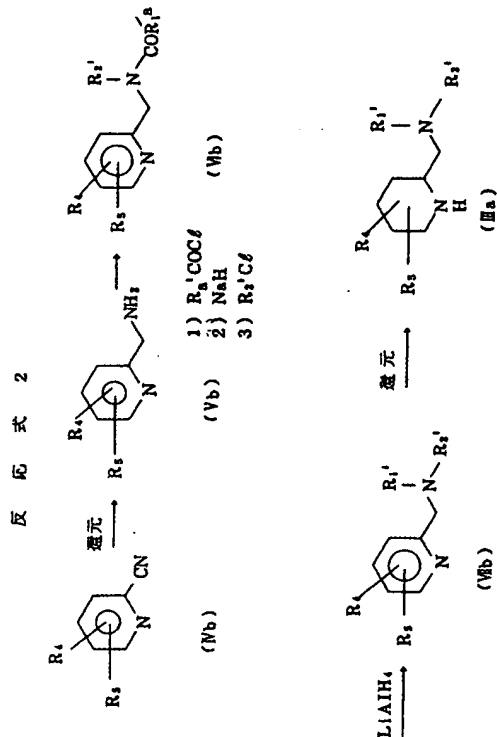
前述のように、式(I)の化合物は1種より多い立体異性体の形で存在しそして本発明の方法はその混合物を生成する。個々の異性体は光学的に活性な酸例えば酒石酸を用いる分割により互に分離できる。一方不斉合成は個々の形への経路をもたらし得る。

R_3 がHである式(III)の化合物は、下記の反応式1に従つて式(IVa)の化合物から製造できる。

この反応式では、先ず式(IVa)の化合物が従来の保護基P例えばエトキシカルボニル又は第三級ブチルオキシカルボニルにより置換を保護されて式(Va)の化合物を形成し、それはアミン $R_1'R_2'NH$ (式中 R_1' 及び R_2' は前記同様である) と反応してN-保護アミド(Va)を得る。これは従来のようにN-脱保護されそして得られた塩基性アミド(Va)を還元剤例えばボラン-ジメチルスルフィド錯体又はリチウムアルミニウムヒドريدとの反応によりジアミン(IIIa)に還元する。

一方、N-保護酸(Va)は、第一級アルコールに還元され、それは例えばメタンスルホン酸又はp-トルエンスルホン酸により反応性エステルに転換され、エステルは $R_1'R_2'NH$ と反応する。環置換の脱保護はジアミン(IIIa)を生ずる。

一方、 $R_3=H$ として $p=2$ の式(III)の化合物は、下記の反応式2により式(IVb)の化合物から製造できる。



この反応式では式(Vb)の化合物は触媒により又は好適な化学的還元剤の手段により対応するアミノメチルピリジン(Vb)に還元され、後者は $R_{1a}'COCl$ (式中 R_{1a}' は R_1' より少い1個の炭素原子を含む)とのアシル化そしてヘロゲン化アルキル $R_2'Cl$ 及び強塩基(例えば NaH) (ここで R_1' 及び R_2' は前記同様である)によるアルキル化により(Vb)へ転換できる。

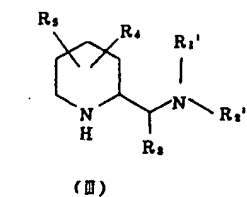
得られた塩基性アミド(Vb)は、好適な還元剤例えばリチウムアルミニウムヒドريدとの反応によりアミン(Vb)に還元される。最後に、ジアミン(IIa)を生ずる(Vb)のピリジン環の還元は、溶媒として酢酸又はトリフルオロ酢酸さらに触媒として金属例えばPt, Rh又はRuを用いる接触還元により又はアルコール性溶媒中のアルカリ金属例えばナトリウム又はカリウムによる還元により達成できる。

R_2 が水素又はアルキルである式(III)の化合物は又下記の反応式3により式(Vc)の化合物から製造できる。

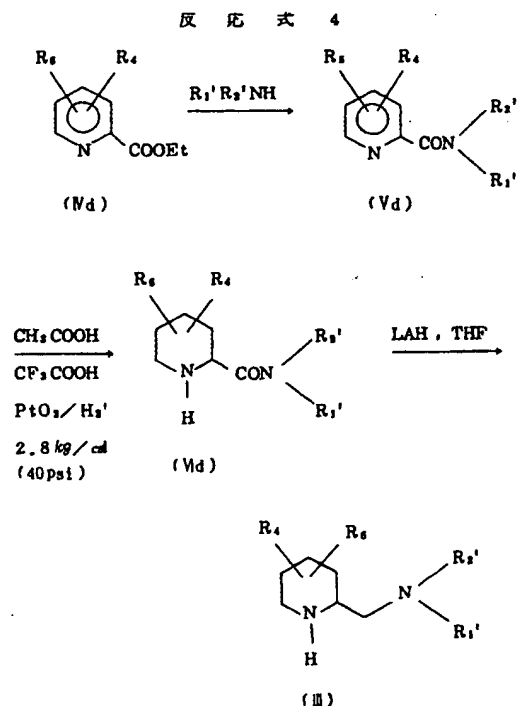
法によりその反応性中間体(Vc) (式中Xはアシル、メシル又はトシル誘導基又はハロゲン原子である)へ転換される。

(Vc)とアミン $R_1'R_2'NH$ (式中 R_1' 及び R_2' は前記同様である)との反応は化合物(Vc')を生じ、それは反応式2について記述したように触媒又は化学的方法により還元される。

R_2 が水素であり $p=2$ である式(III)の化合物は又下記の反応式4により式(Md)の化合物から製造できる。この反応式は、特に R_4 又は R_5 がヒドロキシルである式(III)の化合物を製造するのに通している。



この反応式では、式(Vc)の化合物は周知の方



治療に治療上の有用性の可能性があることを示す。

従つて本発明は又活性治療物質として用いられる式(1)の化合物又はその製薬上許容しうる塩又は溶媒和物を提供する。

本発明はさらに式(1)の化合物又はその製薬上許容しうる塩又は溶媒和物及び製薬上許容しうる担体を含む製薬組成物を提供する。

本発明は又痛みの治療用の薬剤の製造又は低ナトリウム血症の症状の治療用の薬剤の製造における式(1)の化合物又はその製薬上許容しうる塩又は溶媒和物の用途を提供する。

このような薬剤及び本発明の組成物は、本発明の化合物と適切な担体との混合により製造できる。それは希釈剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、香味料、着色剤、滑沢剤又は保存料を従来のやり方で含むことができる。

これらの従来の添加物は例えば周知の鎮痛剤又は利尿剤の組成物の製造に用いられる。

好ましくは本発明の製薬組成物は単位投与の形でありさらに医学上又は動物薬上の分野に用いら

れるように適合した形である。例えばこのような製剤は、痛みの治療剤として又は利尿剤として用いられるための手書き又は印刷された能書を入れたパンクの形である。

式(Na) : J. Med. Chem. **27**, 216-223(1984);

J. Org. Chem. **50**, 5032, 1985; Tetrahedron Letters **24**, 5339, 1983.

式(Nb) : J. Am. Chem. Soc. **78**, 5842(1986)

式(Nc) : C. A. **81**, 13400(1974)

式(Nd) : J. Het. Chem. **23**, 665, 1986

式 R'COOH の化合物は又周知の化合物であるか又は周知の方法により周知の化合物から製造できる。〔R'が式(Ia), (Ib)又は(Ic)のものとき化合物については、例えば J. O. C. **27**(1960), 70~78; Chem. Lett. (1981)367-370参照〕。

前述の式(III)の中間体は新規な化合物でありそしてそれ自体それらは本発明の別の題標を形成する。

標準の鎮痛テストにおける式(1)の化合物の活性は、それらが痛み及び低ナトリウム症の症状の

れるように適合した形である。例えばこのような製剤は、痛みの治療剤として又は利尿剤として用いられるための手書き又は印刷された能書を入れたパンクの形である。

本発明の化合物のための好適な投与量の範囲は、用いられる化合物及び患者の症状に依存する。とくに又それは効力対吸収性の関係及び投与の頻度及び経路に依存しよう。

本発明の化合物又は組成物は、任意の経路による投与用に処方でき、そして好ましくは単位投与の形又はヒトの患者が1回の投与で自分自身に投与できる形である。有利には組成物は経口、直腸内、局所、非経口、静脈内又は筋肉内投与に適している。製剤は活性成分の徐放を行うようにデザインできる。

組成物は例えば錠剤、カプセル、パンク、バイアル、粉末、顆粒、トローチ、再溶解可能な粉末又は液剤例えば溶液又は懸濁液又は座剤の形である。

組成物は例えば経口投与に適したものは、従来

の添加物例えば結合剤例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガントガム又はポリビニルピロリドン；充填剤例えばラクトース、砂糖、とうもろこし澱粉、磷酸カルシウム、ソルビトール又はグリシン；打錠用滑沢剤例えばステアリン酸マグネシウム；崩壊剤例えば澱粉、ポリビニルピロリドン、ナトリウム澱粉グリコラートは微結晶セルロース；又は製薬上許容しうる硬化剤例えばナトリウムラウリルサルフェートを含有することができる。

固体組成物は、混合、充填、打錠などの従来の方法により得ることができる。混合操作の反覆を用いて多量の充填剤を用いるこれらの組成物の全体に活性剤を分布させる。組成物が錠剤、粉末又はトローチの形するとき、固体の製薬組成物を処方するのに好適な任意の担体が用いられ、その例はステアリン酸マグネシウム、澱粉、グルコース、ラクトース、砂糖、米粉及びビョークである。錠剤は通常の製薬上の実地で周知の方法特に腸溶性コーティングによりコーティングできる。組成物は

る。

本発明の化合物は又非経口の経路により投与できる。通常の製薬上のやり方によれば、組成物は例えば座剤として直腸内投与のために処方できる。それらは又製薬上許容しうる液体例えば滅菌したバイロジエンのない水又は非経口的に許容できる油又は液体の混合物中の水溶液又は水以外の溶液中の注射可能な形で提供するように処方できる。液体は静菌剤、抗酸化剤又は他の保存料、溶液を血液と等張性にするバッファー又は溶質、酸化剤、沈澱防止剤又は他の製薬上許容しうる添加物を含有することができる。このような形は、単位投与の形例えばアンプル又は使い捨て注射装置又はマルチ投与の形例えば適切な投与量が抜き出されるビン又は注射用の処方を製造するのに用いることができる固体の形又は濃縮物で提供されるだろう。

前述したように化合物の有効投与量は、用いる個々の化合物、患者の症状及び投与の頻度及び経路に依存する。単位投与物は一般に20～1000mg含みそして好ましくは30～500mg特に、50、100、

又消化可能なカプセル例えば所望ならば担体又は他の添加物を有する化合物を含むゼラチンのカプセルの形である。

液体として経口投与用の組成物は、例えばエマルション、シロップ又はエリキシルの形であるか又は使用前に水又は他の適当な媒体により再溶解される乾燥生成物として提供できる。このような液体組成物は、従来の添加物例えば沈澱防止剤例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂肪；乳化剤例えばレシチン、ソルビタンモノオレエート又はアラビアゴム；食用油を含む水性又は非水性の媒体例えばアーモンド油、分留ココナツ油、油状エステル例えばグリセリンのエステル又はプロピレングリコール又はエチルアルコール、グリセリン、水又は通常の塩水；保存料例えばメチル又はプロピルp-ヒドロキシベンゾエート又はソルビン酸；そして所望ならば従来の香味料又は着色剤を含むことができ

150、200、250、300、350、400、450又は500mgを含む。組成物は1日1回以上例えば1日2、3又は4回投与でき、70kgの成人について1日当りの全投与量は通常100～3000mgの範囲にある。一方単位投与物は2～20mgの活性成分を含みそして所望ならば複数で投与されて前記の1日当りの投与量を与える。

上述の示された投与量の範囲内で、有意な毒性学上の作用は本発明の化合物について観察されなかった。

本発明は又哺乳動物特にヒトの痛み及び/又は低ナトリウム症の症状の治療及び/又は予防の方法を提供し、それはこのような治療及び/又は予防の必要のある哺乳動物に有効量の式(1)の化合物又はその製薬上許容しうる塩又は溶媒和物を投与することよりなる。

〔実施例〕

本発明の化合物及びそれらの製造は、下記の実施例において説明され、参考例は中間体の製造を説明する。

実施例の化合物は表1に要約される。

参考例1

3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピリジン

14.4 g (0.117 モル) の2-ヒドロキシメチル-3-メチルピリジン〔C.A. 81, 13400 (1974)〕及び23 ml (0.164 モル) のトリエチルアミンを140 ml の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した。得られた溶液を-20℃に冷却しそして13 ml (0.164 モル) のメタンスルホンクロリドを滴下した。得られた溶液を-20℃で2時間攪拌し次に真空中下蒸発させた。

得られた固体を150 ml の冷メタノールに溶解しそして攪拌しそして-20℃に冷却した溶液に25 ml (0.3 モル) のピロリジンを滴下した。反応混合物を室温で1晩攪拌し、真空中下蒸発させそして得られた赤色の油を150 ml の10% HCl に溶解し、水性層を80 ml ずつのエーテルにより2回洗い、0℃に冷却しそして固体 NaOH の添加によりアルカリ性にした。塩基性の溶液をエーテルにより繰返し

をエーテルにより2回抽出し、合わせた有機層を次に2回80 ml ずつの HCl 37% により抽出し、水性層をエーテルにより洗いそして真空中下蒸発した。残渣を10 ml の40% 水性 NaOH に移しそして2回50 ml ずつのエーテルで抽出した。合わせたエーテル抽出物を次に無水硫酸マグネシウムにより乾燥した。エーテルを除くとジアステレオ異性体混合物として3.8 g の粗生成物を得る。ジアステレオ異性体 A/B = 72/22.4 (GLC)。

I.R. (ニート): cm^{-1} 3330, 2930; 2780; 1440; 1320.

実施例1

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3-メチルピリジン塩酸塩半水和物ジアステレオ異性体 A

50 ml の乾燥 CH_2Cl_2 に溶解した3.8 g の参考例2からの3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピリジンを0℃で冷却し、得られた溶液に5 g の K_2CO_3 を加え次に5.6 g (0.025 モル) の3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリドを温

抽出し、合わせたエーテル抽出物を塩水により洗い、 Na_2SO_4 により乾燥しそして真空中下蒸発乾固した。

油状の残渣を25 mm Hg b.p. 136 ~ 139℃で蒸留して16.2 g のやや黄色の油を得た。

I.R. (ニート) cm^{-1} : 3060; 2970, 2780; 1575; 1450.
N.M.R. (CDCl_3): δ 1.7 (m, 4H); 2.35 (s, 3H); (80MHz) 2.6 (m, 4H); 7.1 (dd, 1H); 7.4 (d, 1H); 8.4 (d, 1H).

参考例2

3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピリジン

6 g (0.034 モル) の3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピリジンを120 ml のイソアミルアルコールに溶解しそして窒素雰囲気下120℃で4.8 g (0.21 モル) のナトリウムを4時間かけて少量ずつ加えた。得られた黄色の溶液をさらに1時間120℃に保ち、次に冷却しそして30 g の氷に注いだ。有機層を分離しそして水性層を

度を0℃に保ちつつそして激しい攪拌下滴下した。反応混合物を12時間室温で攪拌し次に沈殿を濾過しそして母液を真空中下蒸発乾固した。

油状の残渣(ジアステレオ異性体の混合物 8.1 g) をシリカゲル100 g のクロマトグラフィにかけ、増大する層(20% から80%) の酢酸エテルを含むヘキサンにより分離した。集めた画分をHPLCによりコントロールした。上述のカラムクロマトグラフィから集めた初めの画分はジアステレオ異性体 A をほとんど純粋に含むことが分り、そして真空中下蒸発乾固した。得られた油状の化合物(1.2 g) を酢酸エテルに溶解しエーテルに溶解した HCl により酸性化した。沈殿した塩酸塩をアセトンにより2回再結晶して0.7 g の純粋なジアステレオ異性体 A を得た。白色の針状。m.p. 216 ~ 220℃。

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 55.01; H, 6.75; N, 6.75;

実測値 C, 55.69; H, 6.85; N, 6.80.

I.R. (KBr): cm^{-1} 1630; 1430; 1320; 1255;

770.

N.M.R. (CDCl₃) : δ 1.05 (d, 3H); 1.2-2.45 (m, 10H); 2.5-3.1 (m, 3H); 3.1-4.3 (m, 5H); 4 (ABシステム, 2H); 4.9 (dd, 1H); 7.1-7.4 (m, 3H); 1.7 (s, ブロード, 1H).

参考例 33-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピベリジン

150 ml の CH₃COOH と 6 ml の CF₃COOH とに溶解した 6 g (0.034 モル) の 3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピベリジンを、理論量の水素が消費されるまで 200 mg の PtO₂ で室温且つ約 2.8 kg/cm² (40 psi) で水素化した。触媒を除去しそして母液を真空下蒸発させた。得られた油を 40 多水性 NaOH に移し、エーテルにより抽出した。合わせたエーテル性溶液を乾燥し真空下蒸発した。6 g の黄色の油がジアステレオ異性体混合物として得られた。ジアステレオ異性体 A/B = 40/60。

元素分析: 計算値 C, 56.23; H, 6.71; N, 6.90;

実測値 C, 56.28; H, 6.74; N, 6.93.

I.R. (KBr) : cm⁻¹ 1635; 1440; 1420; 1245;

770.

N.M.R. (CDCl₃) : δ 0.9 (d, 3H); 1.0-2.5 (m, 9H) (80 MHz) 2.5-3.1 (m, 3H); 3.1-4.2 (m, 5H); 4 (ABシステム, 2H); 5.12 (dt, 1H); 7.1-7.5 (m, 3H); 11.0 (s, ブロード, 1H).

参考例 42-アミノメチル-4-メチルピリジン

12 g w/w のアンモニアを含むメタノール 400 ml に溶解した 2 g (0.0169 モル) の 2-シアノ-4-メチルピリジン [J. Am. Chem. Soc., **78**, 5842 ~ 5843 (1956)] を、理論量の水素が消費されるまで室温及び約 1.4 kg/cm² (20 psi) で 2 g の Ni-ラネーで水素化した。

触媒を除去しそして母液を真空下蒸発した。得られた油状生成物 1.8 g は、次の工程について用いることができる程十分に純粋であった。

実施例 21-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3-メチルピベリジン塩酸塩ジアステレオ異性体 B

参考例 3 からの 6 g (0.033 モル) の 3-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルピベリジンを、実施例 1 に記載したように 7.1 g (0.035 モル) の 3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリドと反応させた。得られた油状残渣 (12.3 g) を 150 g のシリカゲルのクロマトグラフィにかけ、増大する量 (20 多から 100 多) の酢酸エチルを含むヘキサンにより分離した。

集めた画分を HPLC によりコントロールし、最後の画分がジアステレオ異性体をほとんど純粋に含むことを見出し、それをジアステレオ異性体 A と同じやり方で塩酸塩に転換した。塩を先ずアセトン次にメタノールにより結晶化し、白色の針状物として 1.2 g の純粋なジアステレオ異性体 B 塩酸塩を得た。m.p. 164 ~ 165 °C.

C₁₉H₂₇Cl₂N₂O

N.M.R. (CDCl₃) : δ 2.3 (s, 3H); 3.9 (s, 2H); (80 MHz) 7 (d, 1H); 7.1 (s, 1H); 8.4 (d, 1H).

参考例 54-メチル-2-(ピロリジン-2-オン-1-イル)メチルピリジン

3.66 g (0.03 モル) の 4-メチル-2-アミノメチルピリジンを 60 ml の乾燥 CHCl₃ に溶解し、16.8 ml のトリエチルアミンを加えそして得られた溶液を -20 °C で冷却した。4 g (0.036 モル) の 4-クロロブチロイルクロリドを次に温度を -20 °C に保つ速度で攪拌及び冷却しつつ滴下した。

反応は 2 時間室温で攪拌することにより完了した。TLC CHCl₃/MeOH/NH₃: 94.5/5/0.5.

反応混合物を 40 ml の 20 多 Na₂CO₃ に注ぎ、有機層を分離しそして水性層を 2 回 CH₂Cl₂ により抽出した。集めた有機相を Na₂SO₄ により乾燥しそして真空下蒸発させた。

得られた粗油を 300 ml の THF (乾燥) に溶解し

そして窒素雰囲気下0℃で1.3gのNaH80%及び1mlのHMPTを加えた。得られた懸濁液を4時間還流し次に冷却し100gの水に注いだ。層を分離しそして水性層を3回100mlずつのエーテルにより抽出した。

合わせたエーテル性抽出物を無水炭酸カリウムにより乾燥し、ろ過しそして濃縮乾燥した。得られた油状生成物5.4gは次の工程にとり十分に純粋であつた。TLC $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 86/10/0.6$ 。

I.R. (ニート): cm^{-1} 1690; 1610; 1290.

N.M.R. (CDC Cl_3): δ 2 (t, 2H); 2.4 (s, 3H); 2.6 (80MHz) (t, 2H); 3.4 (t, 2H); 4.5 (s, 2H); 7.1 (m, 2H); 8.4 (d, 1H).

参考例6

4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルベリジン

標準の方法を用いTHF中の LiAlH_4 により2gの4-メチル-2-(ピロリジン-2-オン-1

ロクロフェニルアセチルクロリドと反応させた。得られた油状残渣(3.1g)を60gのシリカゲルのクロマトグラフィにかけ、増加する量(0.5から1.5g)のメタノールを含む CH_2Cl_2 により溶離した。

純粋なジアステレオ異性体Aを含む画分を集め濃縮乾燥した。痕跡量のジアステレオ異性体BのみがTLCにより検出された(86/10/0.6 $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3$)。

ジアステレオ異性体A塩酸塩を酢酸エチルにより沈殿させアセトンにより再結晶した。白色の針状物。m.p. 199~201℃。

$\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 55.01; H, 6.75; N, 6.75;

Cl, 25.64

実測値 C, 55.70; H, 6.79; N, 6.74;

Cl, 25.36.

I.R. (KBr): cm^{-1} 1650; 1440; 1225.

N.M.R. (CDC Cl_3): δ 1.1 (d, 3H); 1.3-2.5 (m, 10H); (80MHz) 2.5-3.1 (m, 3H); 3.1-4.3 (m,

-イル)メチルベリジンを還元することにより1.7gの対応するアミンを得た。

化合物は次の工程にとり十分に純粋であつた。

TLC $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 86/10/0.6$ 。

I.R. (ニート): cm^{-1} 2970; 2800; 1610.

1.7gの4-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルベリジンを参考例3におけるように触媒を用いて還元した。

1.4gのやや黄色の油を得た。化合物は次の工程にとり十分に純粋であつた。

TLC $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}/\text{NH}_3 = 75/25/2$.

I.R. (ニート): cm^{-1} 3340; 2930; 2780; 1460; 1440.

実施例3

1-(3,4-ジクロロフェニルアセチル)-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4-メチルベリジン塩酸塩半水和物ジアステレオ異性体A

1.4g(0.0077モル)の4-メチル-2-(1-ピロリジニル)メチルベリジンを実施例1に記載したように2.1g(0.0093モル)の3,4-ジ

クロロフェニルアセチルクロリドと反応させた。得られた油状残渣(3.1g)を60gのシリカゲルのクロマトグラフィにかけ、増加する量(0.5から1.5g)のメタノールを含む CH_2Cl_2 により溶離した。

参考例7

5-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチルベリジン

5-メチルピコリン酸[Heb. Chem. Acta 79, 683 (1975)]から出発して5-メチルベニコル酸を標準の方法により得た。これをN-ベンジルオキシカルボニル-5-メチルベニコル酸次に5-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)カルボニルベリジン(やや黄色の油、I.R. (ニート) cm^{-1} : 3450; 1640; 1420)に英国特許第8629642号明細書(16~17ページ)に記載されたように転換した。

THF中の LiAlH_4 により4.5g(0.023モル)の5-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)カルボニルベリジンを還元することにより対応するジアミンを得た。ジアステレオ異性体組成物を80°~180°(速度5°/分)で10m Ph-Me シリコーン50多毛細管で行われるGLCによりチェックし

た。ジアステレオ異性体 A Rt 8.86 (57.93%)、
ジアステレオ異性体 B Rt 9.11 (42.07%)。

I.R. (ニート): cm^{-1} 3340; 2920; 2780; 1460;
1435.

実施例 4

1 - (3,4 - ジクロロフェニルアセチル) - 2 -
(ピロリジン - 1 - イル)メチル - 5 - メチルピ
ベリジン塩酸塩ジアステレオ異性体 A

実施例 1 に記載したように 3.5 g (0.19 モル) の
5 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)メ
チルピベリジンと 5.6 g (0.025 モル) の 3,4 -
ジクロロフェニルアセチルクロリドとを反応させ
て、7.4 g の粗生成物を得た。これを 80 g のシリ
カゲル (ヘキサン・酢酸エチル) のクロマトグラ
フイにかけ、得られた画分を HPLC によりチエツ
クした。純粋なジアステレオ異性体 A をメタノー
ルによる結晶化により塩酸塩として得た。1.2 g。
m.p. 218~219℃。

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 56.23; H, 6.71; N, 6.90;

の油 (b.p. 62~65℃/80 mmHg) を得た。

参考例 9

6 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)メチ
ルピベリジン

6 g (0.034 モル) の 6 - メチル - 2 - (ピロ
リジン - 1 - イル)メチルピベリジンを参考例 2 に
おけるように還元して 4 g の黄色の油を得た。

ジアステレオ異性体組成物を参考例 7 における
ようにガスクロマトグラフィ分析によりチエツク
した。ジアステレオ異性体 Rt 7.76, 77%, ジアス
テレオ異性体 B Rt 8.96, 16%。

I.R. (ニート): cm^{-1} 3320; 2960; 2930; 2780;
1460; 1440.

実施例 5

1 - (3,4 - ジクロロフェニル)アセチル - 2 -
(ピロリジン - 1 - イル)メチル - 6 - メチルピ
ベリジン塩酸塩ジアステレオ異性体 A

4 g (0.022 モル) の 6 - メチル - 2 - (ピロ
リジン - 1 - イル)メチルピベリジンと 6.7 g
(0.030 モル) の 3,4 - ジクロロフェニルアセチ

Cl, 26.21

実測値 C, 56.30; H, 6.74; N, 6.88;

Cl, 26.26.

I.R. (KBr): cm^{-1} 1640; 1420; 1240.

N.M.R. (CDCl₃): δ 0.95 (d, 3H); 1.5 (d, 2H);

(300 MHz) 1.75 (m, 1H); 2 (m, 4H); 2.2
(m, 2H); 2.7 (m, 1H); 2.85
(m, 2H); 3.6 (m, 2H); 3.8 (m,
1H); 3.95 (m, 2H); 3.8 (ABシ
ステム, 2H); 5.2 (m, 1H); 7.3
(m, 3H); 11.6 (s, ブロード, 1H).

最後の画分を集めてジアステレオ異性体 A 及び
B の 50/50 混合物を得た。

参考例 8

6 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)メチ
ルピベリジン

実施例 1 におけるように 6 - メチル - 2 - ビリジ
ルメタノール (Helv. Chim. Acta 24 29 (1957) に
記載されたように製造) とメタンサルホニルクロ
リド次にピロリジンとの反応により 7.5 g の黄色

ルクロリドとを実施例 1 に記載したように反応さ
せた。得られた油状の残渣 (10 g) を 80 g のシリ
カゲルのクロマトグラフィにかけ、増加する量
(0.5 から 1%) のメタノールを含む CHCl₃ により
分離した。

早く移動するジアステレオ異性体 A が得られそ
してその塩酸塩に転換し、それをアセトン/メタ
ノールにより結晶化した。3 g。白色の針状物。
m.p. 224~225℃。

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 56.23; H, 6.71; N, 6.90;

Cl, 26.21

実測値 C, 55.93; H, 6.68; N, 6.81;

Cl, 26.05.

I.R. (KBr): cm^{-1} 1640; 1480; 1400; 1280.

N.M.R. (CDCl₃): δ 1.25 (d, 3H); 1.5 - 1.8 (m,

(300 MHz) 6H); 1.8 - 1.45 (m, 4H),
1.45 - 3 (m, 4H); 3.1 - 3.7
(m, 2H); 3.8 (s, 2H); 3.8
- 4.2 (m, 1H); 4.9 (m, 1H);

7.1-7.4 (m, 3H); 1.2 (s, プロ-
F, 1H).

3.5 (m, 4H); 3.6 (s, 2H);
3.9 (m, 1H); 4.3 (m, 1H);
1.2 (s, プロ-D, 1H).

実施例 6

1 - (3,4 - ジクロロフェニル) アセチル - 2 -
(ピロリジン - 1 - イル) メチル - 6 - メチルピ
ペリジン塩酸塩半水和物ジアステレオ異性体 A

異性体 A の分離後カラムの溶離を、1 多メタノ
ールを含む CH_2Cl_2 を用いて続けた。純粋なジアス
テレオ異性体 B が得られそしてその塩酸塩に転換
し、それをアセトン/メタノールにより結晶化し
た。1 g。白色の針状物。m.p. 156~158℃。

$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

元素分析：計算値 C, 55.00; H, 6.75; N, 6.75;

Cl, 25.67

実験値 C, 55.33; H, 6.67; N, 6.75;

Cl, 25.49

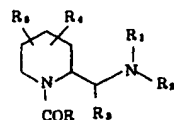
I.R. (KBr) : cm^{-1} 1630; 1480; 1400; 1280.

N.M.R. (CDCl_3) : δ 1.4 (d, 3H); 1.5-1.8 (m, 6H);

(300 MHz) 1.8-2.2 (m, 5H); 2.3-2.8

(m, 2H); 3.1 (d, 2H); 3.1-

表 1



実施例	R	R ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ジアステレオ異性体	分子式	融点(℃)
1	$-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3\text{Cl}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-$	$-(\text{CH}_2)_4-$	H	3 Me	H	A	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	216 - 220
2	"	"	"	3 Me	"	B	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	164 - 165
3	"	"	"	4 Me	"	A	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	199 - 201
4	"	"	"	5 Me	"	A	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	218 - 219
5	"	"	"	6 Me	"	A	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$	224 - 225
6	"	"	"	6 Me	"	B	$\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$	156 - 158

参考例 10

2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-3-
ヒドロキシピリジン

18 g (0.093 モル) のエチル-3-ヒドロキシ
ピコリナート [J. Heterocyclic Chem. 23, 665,
1986] を -5℃ に冷却しそして 250 ml のピロリ
ジンを窒素雰囲気下加えた。添加後溶液を放置し
て室温とし、24時間攪拌し次に真空下蒸発させて、
放置すると結晶となるやや黄色の油として表題化
合物 15 g を得た。

N.M.R. (CDC₃) : δ 8.2-8.0 (m, 1H); 7.45-7.2
(80MHz) (m, 2H); 5.8 (s, ブロード, 1H);
4.3-4.0 (m, 2H); 3.9-3.55
(m, 2H); 2.2-1.8 (m, 4H)。

参考例 11

2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-3-
ヒドロキシピベリジン (ジアステレオ異性体アミ
ン混合物)

100 ml の酢酸及び 8 ml のトリフルオロ酢酸に溶
解した 10 g (0.052 モル) の 2-(ピロリジン-

実施例 7

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-
(ピロリジン-1-イル)メチル-3-ヒドロキ
シベリジン塩酸塩ジアステレオ異性体 A トラン
ス

3.0 g (16.0 m モル) の 2-(ピロリジン-1-
イル)メチル-3-ヒドロキシベリジンと
0.89 g (8.9 m モル) の K₂CO₃ 及び 3.98 g (17.9
m モル) の 3,4-ジクロロフェニルアセチルクロ
リドとを実施例 1 に記載したように反応させたが、
ただし最初の温度を -20℃ に保つた。

得られた油状の残渣を 180 g のシリカゲルのク
ロマトグラフィにかけ、増加する量 (0 から 3.5
g) のメタノールを含む塩化メチレンにより溶離
して、0.95 g の最も極性の小さい生成物が得られ、
それを 10 ml の酢酸エチルに溶解し溶液を HCl / ジ
エチルエーテルにより酸性の pH とした。

沈殿を濾過し洗いそして乾燥して 0.065 g の表
題化合物を得た。m.p. = 244 ~ 246℃。

C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂

1-イル)カルボニル-3-ヒドロキシピリジン
を、理論量の水素が消費されるまで室温で 1 g の
PtO₂により約 2.8 kg/cm² (40 psi) で水素化した。
触媒を濾去しそして母液を真空下蒸発させた。残
渣を 20% NaOH に移し CH₂Cl₂により抽出し、それ
を乾燥し真空下蒸発乾燥した。8.5 g の表題化合
物が 80/20 ジアステレオ異性体混合物として得ら
れ、それを次の工程にさらに精製することなく用
いた。

I.R. (ニート) : 3420; 2930; 1650; 1490 cm⁻¹

参考例 12

2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3-ヒド
ロキシベリジン (ジアステレオ異性体ジアミン
混合物)

アルカリ性処理を用い乾燥 THF 100 ml 中の
LiAlH₄ 1.2 g (0.025 モル) により 5 g (0.025
モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)カルボニ
ル-3-ヒドロキシベリジンを還元することに
より、3 g の表題化合物を得た。

化合物は次の工程にとり十分に純粋だった。

元素分析 : 計算値 C, 53.01; H, 6.17; N, 6.87;

実測値 C, 53.60; H, 6.22; N, 6.80.

I.R. 遊離塩基 (ニート) : 3400; 1630; 1450;
1255 cm⁻¹

N.M.R. (DMSO) : δ 10.2 (s, ブロード, 1H); 7.9-6.9
300 MHz (m, 3H); 5.05-4.84 (m, 1H);
4.15-2.80 (m, 10H); 2.27-
1.74 (m, 10H)。

実施例 8

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-
(ピロリジン-1-イル)メチル-3-ヒドロキ
シベリジン塩酸塩ジアステレオ異性体 B シス

増加する量 (3.5 から 5 g) のメタノールを用
いて実施例 7 に記載したクロマトグラフィのカラ
ムの溶離を続けて、250 ml の第二の生成物を得た。
これを 40 ml の酢酸エチルに溶解しそして溶液を
HCl / ジエチルエーテルにより酸性の pH とした。

沈殿を濾過し、洗い乾燥して 180 mg の表題化合
物を得た。m.p. = 259 ~ 262℃。

C₁₈H₂₀Cl₂N₂O₂

元素分析：計算値：C, 53.01; H, 6.17, N, 6.87;

実測値：C 53.82; H, 6.28; N, 6.80.

I.R. 遊離塩基 (KBr) : 3400; 1640; 1445;

1245 cm^{-1}

N.M.R. (DMSO) : δ 1.025 (s, ブロード, 1H); 7.81

300 MHz 6.96 (m, 3H); 5.08-4.88 (m,

1H); 4.26-2.78 (m, 10H);

2.35-1.15 (m, 10H).

参考例 13

3,3-ジクロロ-4,4-ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピン

10℃の塩化メチレン 200 ml 中の 63.2 g (0.303 モル)の五塩化燐の攪拌した溶液に、塩化メチレン 50 ml に溶解した 3,3-ジメチルシクロヘキサノンオキシム [Boil. 7, 22-33] 14.3 g (0.1 モル)を加え、温度を 10℃以下に保つた。添加後、溶液を放置して室温とし、攪拌をさらに 3 時間続けた。塩素ガスを流入して飽和溶液を保つた。反応を、粉碎した氷次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液の添加により停止した。有機層を分離し、硫酸

-1.25 (m, 4H); 1.15 (ds, 6H)

参考例 15

3,3-ジメチルビベコリン酸

水 150 ml 中の 7.0 g (0.04 モル)の 3-クロロ-4,4-ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピン及び 13.84 g (0.043 モル)の $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ の懸濁液を 4 時間 150℃で Parr の装置中で加熱した。次に 5.79 g (0.043 モル)の硫酸アンモニウムを加えた。沈澱を除去しそして溶液を真空下蒸発乾固した。残渣を熱 2-プロパノールにより処理し、伊過して 5 g の表題化合物を得た。m.p. > 305℃.

I.R. (KBr) : 3200 (ブロード); 3030; 1590;

1400 cm^{-1}

参考例 16

1-エトキシカルボニル-3,3-ジメチルビベコリン酸

0℃の 45 ml の水中の 5 g (0.031 モル)の 3,3-ジメチルビベコリン酸及び 4.44 g (0.033 モル)の炭酸カルシウムの攪拌溶液に 3.61 g (0.033 モ

ナトリウムにより乾燥しそして真空下蒸発乾固した。残渣を熱 n-ヘキサンにより処理しそして伊過した。得られた固体を洗い乾燥して 3.8 g の表題化合物を得た。m.p. = 200 ~ 202℃.

N.M.R. (CDCl_3) : δ 7.0-6.2 (s, ブロード, 1H); 3.4

80 MHz (m, 2H); 2.15-1.55 (m, 4H);

1.3 (ds, 6H)

参考例 14

3-クロロ-4,4-ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピン

3.8 g (0.018 モル)の 3,3-ジクロロ-4,4-ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピンを 300 ml の氷酢酸に溶解しそして 1.9 g の 10% Pd/C とともに約 2.8 kg/ml (40 psi) の水素で振盪した。理論量の水素を消費したとき触媒を伊去しそして伊液を真空下蒸発させて 3 g の表題化合物 (次の工程にとり十分に純粋)を得た。

N.M.R. (CDCl_3) : δ 6.9-6.1 (s, ブロード, 1H);

80 MHz 4.2 (m, 1H); 3.95-3.45 (m,

1H); 3.3-2.75 (m, 1H); 2.35

ル)のエチルクロロホルマートを滴下した。添加が完了したとき溶液を放置して室温としそして攪拌を 4 時間続けた。この溶液を 30 ml の塩化メチレンにより洗い次に 10% HCl により酸性の pH とし塩化メチレンにより抽出した。有機抽出物を乾燥しそして真空下蒸発して 4.4 g の表題化合物を得た。

I.R. (ニート) : 3250 (ブロード); 2950; 1740;

1680 cm^{-1}

参考例 17

2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-3,3-ジメチルビベリジン

室温下 0℃の塩化メチレン 50 ml 中の 5.6 g (0.026 モル)の 1-エトキシカルボニル-3,3-ジメチルビベコリン酸の攪拌溶液に 5.0 g (0.041 モル)のオキサリルクロリドを加えた。添加後溶液を放置して室温とし、24 時間攪拌し真空下蒸発乾固した。粗油状残渣を 30 ml の塩化メチレンに溶解しそして 0℃の塩化メチレン 30 ml 中の 4.44 g (0.062 モル)のピロリジンの攪拌溶液に加えた。添加後溶液を放置して室温とし攪拌を 1

晩焼けた。この溶液を飽和重炭酸ナトリウムにより洗い次に10% HClにより洗った。水性層を10% NaOHにより塩基性pHとしそして塩化メチレンにより2回抽出した。合わせた抽出物を乾燥しそして真空下蒸発させて3.0 gの表題化合物を得た。
I.R. (ニート): 3480; 2940; 1700; 1460 cm^{-1}

参考例 18

2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルビペリジン

乾燥 THF 100 ml 中の 0.52 g (0.013 モル) の LiAlH_4 により 2.6 g (0.013 モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-3,3-ジメチルビペリジンを還元しアルカリ性処理を用いることにより、2.0 g の表題化合物を得た。化合物は次の工程にとり十分に純粋であつた。

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 3.15-2.8 (m, 1H); 2.6-2.0
80 MHz (m, 8H); 1.7-1.45 (m, 5H);
1.45-1.0 (m, 4H); 0.75 (ds,
6H).

実施例 9

3.05-2.55 (m, 2H); 2.5-1.7
(m, 4H); 1.6-1.2 (m, 4H);
0.95 (ds, 6H).

実施例 10

1-(4-トリフルオロメチルフェニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルビペリジン塩酸塩

0.8 g (4.38 m モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルビペリジンと 0.43 g (4.6 m モル) の K_2CO_3 及び 1.02 g (4.6 m モル) の 4-トリフルオロメチルフェニルアセチルクロリドとを実施例 1 に記載したように反応させた。得られた油状残渣を 25 ml の酢酸エテルに溶解し溶液を HCl / ジエチルエーテルにより酸性 pH とした。沈殿を濾過し洗滌しそして乾燥して 350 呎の表題化合物を得た。m.p. 208 ~ 210 °C.
 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 60.20; H, 7.21; N, 6.68;

Cl, 8.46;

実測値 C, 60.02; H, 7.15; N, 6.58;

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルビペリジン塩酸塩

1.0 g (5.49 m モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)メチル-3,3-ジメチルビペリジンと 0.76 g (5.76 m モル) の K_2CO_3 及び 1.28 g (5.76 m モル) の 3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリドとを実施例 1 に記載されたように反応した。得られた油状の残渣を 30 ml の酢酸エテルに溶解しそして溶液を HCl / ジエチルエーテルにより酸性 pH とした。沈殿を濾過し、洗滌しそして乾燥して 600 呎の表題化合物を得た。m.p. 202 ~ 204 °C.
 $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 57.21; H, 6.96; N, 6.67;

実測値 C, 57.11; H, 7.00; N, 6.65.

I.R. (KBr): 3430 (ブロード); 2960; 2550; 2460;
1680 cm^{-1}

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 11.8-11.2 (s, ブロード, 1H);
80 MHz 7.45-7.15 (m, 3H); 4.9-4.65
(m, 1H); 4.2-3.2 (m, 8H);

Cl, 8.35.

I.R. (KBr): 3450 (ブロード); 3970; 2700;
2620; 2490; 1630; 1430; 1330
 cm^{-1}

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 12.0-11.3 (s, ブロード, 1H);
80 MHz 7.7-7.4 (m, 4H); 4.95-4.65
(m, 1H); 4.3-3.1 (m, 6H);
3.05-2.50 (m, 4H); 2.5-
1.75 (m, 4H); 1.5-1.15 (m,
4H); 0.90 (s, 6H).

参考例 19

3,3-ジクロロ-6,6-ジメチル-2-オキソバ-ヒドロアゼピン

参考例 13 の n-ヘキサン溶液は、表題化合物及び 3,3-ジクロロ-4,4-ジメチル-2-オキソバ-ヒドロアゼピンの 5:1 混合物を含む。

この溶液を真空下蒸発乾燥しそして残渣をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによりクロマトグラフィにかけ、ジエチルエーテル及び n-ヘキサンの 8:2 混合物により溶離して 3.0 g の

表題化合物を得た。

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 6.9-6.2 (m, 1H); 3.2-2.95
80 MHz (m, 2H); 2.75-2.45 (m, 2
H); 1.9-1.6 (m, 2H); 0.9
(s, 6H).

参考例 20

3-クロロ-6,6-ジメチル-2-オキソパーヒ ドロアゼピン

3.0 g (14.3 mモル)の3,3-ジクロロ-6,6-
ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピンを
300 mlの氷酢酸に溶解しそして1.9 gの10% Pd/
Cとともに約2.8 kg/ml (40 psi)の水素で振盪
した。理論値の水素が消費したとき触媒を除去し
母液を真空下蒸発して2.5 gの表題化合物を得た。
N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 6.9-6.0 (m, ブロード, 1H);
80 MHz 4.65-4.45 (m, 1H); 3.5-3.15
(m, 1H); 3.0-2.5 (m, 1H);
2.25-1.2 (m, 4H); 0.9 (ds,
6H).

参考例 21

のピロリジンに加えた。添加後溶液を放置して室
温としそして攪拌を1晩続けた。反応混合物を真
空下蒸発させそして残渣を30 mlの40% NaOHにより
処理し、ジエチルエーテルにより抽出し、硫酸
ナトリウムにより乾燥しそして真空下蒸発乾燥し
て3.3 gの表題化合物を得た。

I.R. (ニート): 3480; 2940; 1680; 1450 cm^{-1}

参考例 22

2-(ピロリジン-1-イル)メチル-5,5-ジ メチルビペリジン

乾燥 THF 80 ml中の0.89 g (23.5 mモル)の
LiAlH $_4$ により3.3 g (15.69 mモル)の2-(ピ
ロリジン-1-イル)カルボニル-5,5-ジメチ
ルビペリジンを還元しそしてアルカリ性処理を用
いることにより、2.5 gの表題化合物を得た。化
合物は次の工程にとり十分に純粋であつた。

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 2.75-2.1 (m, 9H); 2.0-1.5
80 MHz (m, 5H); 1.5-1.1 (m, 4H);
0.9 (ds, 6H).

実施例 11

5,5-ジメチル-ビペコリン酸メチルエステル塩

酸塩

2.71 g (15.44 mモル)の3-クロロ-6,6-
ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピンを、水
100 ml中の5.11 g (17.0 mモル)のBr(OH) $_2$ ・
8H $_2$ Oの溶液中に懸濁し次に2時間還流した。
2.14 g (17.0 mモル)の硫酸アンモニウムを加え
た。沈澱を除去し溶液を真空下蒸発乾燥した。残
液を0℃の80 mlのメタノールに移しそして3.3 ml
(46.32 mモル)の塩化チオニルを滴下した。添
加後溶液を2時間還流しそして真空下蒸発して
2.5 gの表題化合物が得られそれは次の工程にと
り十分に純粋であつた。m.p. = 178 ~ 180℃。
I.R. (KBr): 3000 (ブロード); 1710; 1630;
1590; 1480; 1400 cm^{-1}

参考例 22

2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-5,5- ジメチルビペリジン

4.2 g (23.5 mモル)の5,5-ジメチルビペコ
リン酸メチルエステル塩酸塩を0℃に保つた40 ml

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2- (ピロリジン-1-イル)メチル-5,5-ジメチ ルビペリジン塩酸塩

2.5 g (12.73 mモル)の2-(ピロリジン-
1-イル)メチル-5,5-ジメチルビペリジンを
1.38 g (14.0 mモル)のK $_2$ CO $_3$ 及び3.1 g (14.0
mモル)の3,4-ジクロロフェニルアセチルクロ
リドと実施例1に記載したように反応させた。

得られた油状の残渣を50 mlの酢酸エチルに溶解
しそして溶液をHCl/ジエチルエーテルにより酸
性のpHとした。沈澱を濾過し洗滌しそして乾燥し
て2.5 gの表題化合物を得た。m.p. = 208 ~ 209
℃。

C $_{20}$ H $_{28}$ Cl $_2$ N $_2$ O

元素分析: 計算値 C, 57.21; H, 6.96; N, 6.67;

実験値 C, 57.20; H, 7.03; N, 6.66.

I.R. (KBr): 3450; 2960; 2400; 1690; 1640;
1480; 1430 cm^{-1}

N.M.R. (CDC ℓ_2): δ 12.0-11.2 (s, ブロード, 1H);
90 MHz 7.55-7.3 (m, 3H); 5.45-5.1

(m, 1H): 4.4-3.1 (m, 8H):
3.1-1.1 (m, 10H): 0.9 (ds, 6H).

実施例 12

1 - (5,6,7,8 - テトラヒドロナフト - 2 - イル)
アセチル - 2 - (ビロリジン - 1 - イル) メチル
- 3,3 - ジメチル - ビペリジン塩酸塩

-10℃の乾燥 CHCl_3 中の 0.7 g (3.84 モル) の
2 - (ビロリジン - 1 - イル) メチル - 3,3 - ジ
メチルビペリジン及び 0.87 g (4.6 m モル) の 5,
6,7,8 - テトラヒドロナフト - 2 - イル酢酸の攪
拌溶液に、10 ml の乾燥 CHCl_3 中に溶解した 1.43 g
(6.97 m モル) の DCC を加えた。添加後溶液を放
置して室温としそして攪拌を 1 晩続けた。沈澱を
ろ去しそして母液を真空下蒸発した。残渣を 30 ml
の酢酸エチルに溶解しそして 10% NaOH により洗
った。有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥し真空
下蒸発した。

油状残渣を 30 ml の酢酸エチルに移しそして HCl
/ ジエチルエーテルにより酸性の pH とした。沈澱
をろ過し洗いそして乾燥して 550 mg の表題化合物

273 mg (1.78 m モル) の K_2CO_3 及び 441 mg (1.98
m モル) の 1 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - (2H)
- ナフト - 6 - イルアセチルクロリドとを実施例
1 に記載したように反応させた。油状の残渣をシ
リカゲルのフラッシュクロマトグラフィによるク
ロマトグラフィにかけて CH_2Cl_2 / MeOH / 濃 NH_4OH
の 94.5 : 5 : 0.5 の混合物により分離して粘稠な油と
して 150 mg の表題化合物を得た。

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$

I.R. (ニート) : 2960; 2875; 2780; 1685;

1640; 1610; 1450 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3) δ 7.9-7.0 (m, 3H); 4.7-4.35

80 MHz (m, 1H); 3.85-3.6 (m, 5H);
3.6-1.9 (m, 9H); 1.9-1.0 (m,
10H); 0.9 (ds, 6H).

参考例 24

3,3 - ジクロロ - 5,5 - ジメチル - 2 - オキソバ
- ヒドロアゼピン

23.7 g (0.167 モル) の 4,4 - ジメチルシクロ
ヘキサ⁵ンオキシム [Beil. 7, 1, 17] 及び 104.8 g

を得た。m.p. = 197 ~ 199 °C。

$\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$

元素分析: 計算値 C, 71.17; H, 9.20; N, 6.91;

Cl, 8.75;

実測値 C, 71.02; H, 9.09; N, 6.88;

Cl, 8.74.

I.R. (KBr) : 3420 (ブロード); 2930; 2700;

1670; 1460 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl_3) : δ 11.7-10.8 (s, ブロード, 1H);

80 MHz 7.05-6.85 (m, 3H); 4.95-
4.60 (m, 1H); 4.20-3.05
(m, 6H); 3.0-2.4 (m, 8H);
2.4-1.45 (m, 8H); 1.40-1.0
(m, 4H); 0.9 (s, 6H).

実施例 13

1 - [1 - オキソ - 3,4 - ジヒドロ - (2H) -
ナフト - 6 - イル] アセチル - 2 - (ビロリジン
- 1 - イル) メチル - 3,3 - ジメチルビペリジン
300 mg (1.65 m モル) の 2 - (ビロリジン - 1
- イル) メチル - 3,3 - ジメチルビペリジンを

(0.503 モル) の五塩化磷 (300 ml の CH_2Cl_2 中)
を実施例 13 におけるように反応させて 15.2 g の表
題化合物を得た。m.p. = 108 ~ 110 °C。

N.M.R. (CDCl_3) : δ 7.0-6.5 (s, ブロード, 1H);

80 MHz 3.55-3.20 (m, 2H); 2.55 (s,
2H); 1.7-1.35 (m, 2H); 1.1
(s, 6H);

参考例 25

3 - クロロ - 5,5 - ジメチル - 2 - オキソパー
ドロアゼピン

15.2 g (0.086 モル) の 3,3 - ジクロロ - 5,5
- ジメチル - 2 - オキソパーヒドロアゼピンを
900 ml の氷酢酸に溶解しそして参考例 14 における
ように 7 g の 10% Pd/C とともに約 2.8 kg / ml
(40 psi) の水素で振盪して 13.6 g の表題化合物
を得た。m.p. = 100 ~ 103 °C。

N.M.R. (CDCl_3) : δ 7.5-6.8 (m, ブロード, 1H);

80 MHz 4.85-4.5 (m, 1H); 3.4-3.05
(m, 2H); 2.0-1.85 (m, 2H);
1.6-1.3 (m, 2H); 1.05 (ds, 6H).

参考例 26

4,4-ジメチルピペコリン酸メチルエステル塩酸塩

250 ml の水中の 9.6 g (0.054 モル) の 3-クロロ-5,5-ジメチル-2-オキソパーヒドロアゼピン及び 18.98 g (0.054 モル) の $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ の懸濁液を 2 時間 110 °C で Parr の装置中で加熱した。次に 7.22 g (0.054 モル) の硫酸アンモニウムを加えた。沈澱を濾去しそして母液を真空下蒸発乾固した。残渣を熱 2-プロパノールにより処理しそして濾過して白色の固体が得られ、それを水に溶解しそしてイオン交換カラム (Dovex 50) に通した。残った塩を 200 ml の水により除きそしてアミノ酸を 2 N 水酸化アンモニウムにより溶解して 6.0 g の 4,4-ジメチルピペコリン酸を得た。m.p. > 300 °C (分解)。

アミノ酸を 0 °C で 150 ml のメタノールに移しそして 8.25 ml (0.11 モル) の塩化チオニルを滴下した。添加後溶液を 2 時間還流しそして真空下蒸発して 7.3 g の表題化合物を得た。それは次の工程

実施例 14

1-(3,4-ジクロロフェニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジン塩酸塩

1 g (5.09 m モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジンを実施例 1 に記載したように 0.55 g (5.6 m モル) の K_2CO_3 及び 1.24 g (5.6 m モル) の 3,4-ジクロロフェニルアセチルクロリドと反応させた。

油状の残渣を 25 ml の酢酸エチルと 5 ml のアセトンに溶解した。この溶液を HCl / エチルエーテルにより酸性の pH とした。沈澱を濾過し、洗いそして乾燥して 1.0 g の表題化合物を得た。m.p. = 171 ~ 172 °C。



元素分析：計算値 C, 57.21; H, 6.96; N, 6.67;

Cl, 25.30;

実測値 C, 57.34; H, 7.00; N, 6.69;

Cl, 25.14.

I.R. (KBr) : 3440 (ブロード); 2960; 2640;

にとり十分純粋であつた。m.p. > 305 °C。

I.R. (KBr) : 3000 (ブロード); 1750; 1570; 1400;

1370 cm^{-1}

参考例 27

2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-4,4-ジメチルピペリジン

5 g (0.024 モル) の 4,4-ジメチルピペコリン酸メチルエステル塩酸塩を 100 ml のピロリジンと参考例 22 に記載したように反応させて 5.4 g の表題化合物を得た。

I.R. (ニート) : 3450; 2950; 1685; 1415 cm^{-1}

参考例 28

2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジン

5.4 g (0.027 モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)カルボニル-4,4-ジメチルピペリジンを 100 ml の乾燥 THF 中の 1.1 g (0.027 モル) の LiAlH_4 により還元することによりアルカリ性処理を用い、3.8 g の表題化合物を得た。

I.R. (ニート) : 3330; 2960; 2790; 1520; 1450 cm^{-1}

2480; 1625; 1475 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl₃) : δ 1.9-1.2 (s, ブロード, 1H); 80 MHz 7.35-7.05 (m, 3H); 5.2-4.9 (m, 1H); 4.25-3.2 (m, 6H) 3.1-2.4 (m, 4H); 2.35-1.75 (m, 4H); 1.7-1.1 (m, 4H); 0.95 (ds, 6H).

実施例 15

1-(4-トリフルオロメチルフエニル)アセチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジン塩酸塩

1 g (5.09 m モル) の 2-(ピロリジン-1-イル)メチル-4,4-ジメチルピペリジンを実施例 1 に記載したように 0.55 g (5.6 m モル) の K_2CO_3 及び 1.24 g (5.6 m モル) の 4-トリフルオロメチルフエニルアセチルクロリドと反応させた。

油状の残渣を 25 ml の酢酸エチル及び 5 ml のアセトンに溶解した。この溶液を HCl / エチルエーテルにより酸性の pH とした。沈澱を濾過し洗いそし

て乾燥して1.3gの表題化合物を得た。m.p. = 174 ~ 175 °C。

$C_{21}H_{20}ClF_3N_2O$

元素分析：計算値 C, 60.20; H, 7.21; N, 6.68;

Cl, 8.46;

実測値 C, 60.28; H, 7.24; N, 6.67;

Cl, 8.48.

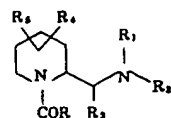
I.R. (KBr) : 3450 (ブロード) ; 2920 ; 2600 ;

2480 ; 1630 ; 1360 cm^{-1}

N.M.R. (CDCl₃) : δ 1.20 - 1.13 (s, ブロード, 1H) :

80 MHz 7.7 - 7.3 (m, 4H) ; 5.25 - 4.9
(m, 1H) ; 4.4 - 3.2 (m, 6H) ;
3.0 - 2.5 (m, 4H) ; 2.4 - 1.8
(m, 4H), 1.7 - 1.2 (m, 4H) ;
0.9 (ds, 6H).

表 1 (続き)



実施例	R	R ₁ , R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	ジアステレオ異性体	分子式	融点(°C)
7		-(CH ₂) ₄ -	H	3 OH	H	A トランス	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O ₂	244 - 246
8		-(CH ₂) ₄ -	H	3 OH	H	B シス	C ₁₈ H ₁₈ ClF ₃ N ₂ O ₂	259 - 262
9		-(CH ₂) ₄ -	H	3 CH ₃	3 CH ₃		C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	202 - 204
10		-(CH ₂) ₄ -	H	3 CH ₃	3 CH ₃		C ₂₁ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	208 - 210
11		-(CH ₂) ₄ -	H	5 CH ₃	5 CH ₃		C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	208 - 209
12		-(CH ₂) ₄ -	H	3 CH ₃	3 CH ₃		C ₂₁ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	197 - 199
13		-(CH ₂) ₄ -	H	3 CH ₃	3 CH ₃		C ₂₁ H ₂₀ N ₂ O ₂	- - -
14		-(CH ₂) ₄ -	H	4 CH ₃	4 CH ₃		C ₂₀ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	171 - 172
15		-(CH ₂) ₄ -	H	4 CH ₃	4 CH ₃		C ₂₁ H ₂₀ ClF ₃ N ₂ O	174 - 175

実施例 16

(-) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフエニル)
アセチル - 2 - (ビロリジン - 1 - イル) メチル
- 3,3 - ジメチルピペリジン塩酸塩

2.3 g (6.01 m モル) の実施例 10 の化合物の遊離塩基を 35 ml の無水エタノールに溶解した。35 ml のエタノールに溶解した 2.55 g (6.31 m モル) の (+) - ジ - O,O' - p - トルオイル - D - 酒石酸を遊離塩基の加熱溶液に加えた。

徐々に加温後溶液を濾過しそして可溶性の劣つたジアステレオ異性体の塩が放置すると結晶化した。塩を無水エタノールにより一定の旋光度になるまで再結晶して 1.2 g の (+) - ジ - O,O' - p - トルオイル - D - 酒石酸塩を得た。M.P. = 170 ~ 172 °C

$[\alpha]_D^{20} = +39.10$ (C=1, MeOH)

酒石酸塩を NH_3 水溶液に溶解し、ジエチルエーテルにより抽出しそして溶媒を真空中で蒸発することにより遊離塩基に転換した。得られた遊離塩基を 20 ml の酢酸エテルに溶解しそして溶液を HCl /

一定の旋光度になるまで無水エタノールにより再結晶して 1.05 g の (-) - ジ - O,O' - p - トルオイル - L - 酒石酸を得た。

M.P. = 171 ~ 173 °C

$[\alpha]_D^{20} = -38.38$ (C=1, MeOH)

酒石酸塩を NH_3 水溶液に溶解し、ジエチルエーテルにより抽出しそして溶媒を真空中で蒸発することにより遊離塩基に転換した。得られた遊離塩基を 20 ml の酢酸エテルに溶解しそして溶液を HCl / ジエチルエーテルにより酸性の pH とした。沈殿を濾過し洗いそして乾燥して 400 mg の表題化合物を得た。

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$

M.P. = 161 ~ 163 °C

$[\alpha]_D^{20} = +50.98$ (C=1, MeOH)

I.R. 及び N.M.R. スペクトルはラセミ体のそれらと同一であつた。

/ ジエチルエーテルにより酸性の pH にした。沈殿を濾過し洗いそして乾燥して 550 mg の表題化合物を得た。

$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}$

M.P. = 161 ~ 163 °C

$[\alpha]_D^{20} = -49.79$ (C=1, MeOH)

I.R. 及び N.M.R. スペクトルはラセミ体について得たのと同じであつた。

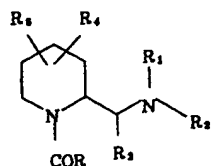
実施例 17

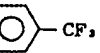
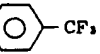
(+) - 1 - (4 - トリフルオロメチルフエニル)
アセチル - 2 - (ビロリジン - 1 - イル) メチル
- 3,3 - ジメチルピペリジン塩酸塩

実施例 16 の初めの結晶化の母液を真空中で蒸発乾燥した。残渣を NH_3 水溶液により処理しジエチルエーテルにより抽出して 1.4 g (3.66 m モル) の富んだ遊離塩基が得られそれを 40 ml の無水エタノールに溶解した。無水エタノールに溶解した。

1.54 g (3.80 m モル) の (-) - ジ - O,O' - p - トルオイル - L - 酒石酸を加温溶液に加えジアステレオ異性体塩が放置すると結晶化してきた。塩を

表 1 (続き)



実施例	R	R ₁ R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	分子式	融点(℃)	$[\alpha]_D^{20}$ (C=1, MeOH)
16	CH ₂ -  -CF ₃	-(CH ₂) ₄ -	H	3CH ₃	3CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ CF ₃ N ₂ O	161 - 163	-49.79
17	CH ₂ -  -CF ₃	-(CH ₂) ₄ -	H	3CH ₃	3CH ₃	C ₂₁ H ₃₀ CF ₃ N ₂ O	161 - 163	+50.98

本発明の化合物の薬理学上の活性を、下記のテスト方法(マウスの尾のフリックテストは鎮痛活性を示す)を用いて生体外及び生体内の種々のモデルにより示す。

薬理学上のテスト

(A) マウスにおける p - フェニルケトン誘発腹部くもんテスト

用いられる方法は、Milne 及び Twomey, Agents and Actions, 10, 31/1980 により変更された Sigmund ら、Proc. Soc. Exptl. Biol. 95, 729 / 1957 により記載されたのに基づく。

オスの Charles River マウス(スイス種)体重 25~36g を用いた。動物に飼料及び水を自由にとらせ、ランダムに実験前に 10 匹の群に分けた。テスト化合物を蒸留水又は蒸留水プラス 0.1 M AMS の何れかに溶解し、そして最終容量 10 ml/kg で皮下経路により投与した。コントロールの動物には 10 ml/kg の適切な媒体のみを与えた。20 分間の予備処理後、マウスに、10 mg/kg の最終容量で 37℃ で 2 mg/kg の p - フェニルケトンを経内注射

した。次に、マウスを 3 匹の群で室温に保たれたコンパートメントのバスベックスの箱に入れ、8 分間観察した。この期間中動物毎の腹部くもん反応の数を記録し、くもんは後肢の伸長をともなう腹部の間断的な収縮よりなる。

テスト化合物により与えられる抗侵害受容保護の程度は、下記の式によりコントロール群(c)のくもん反応の平均数の多として表示される処理群(T)で観察されるくもん反応の平均数として求められた。

$$[1 - (T/C)] \times 100 \% = \text{保護の割合}$$

(B) マウスにおける尾フリックテスト

用いる方法は D'Amour 及び Smith, J. Pharmacol. Exp. Ther. 72, 74/1941 により記載されたそれに基づく。

オスの Charles River マウス(スイス種)体重 22~34g を用いた。動物に飼料及び水を自由に与えそして実験前にランダムに 10 匹の群にした。テスト化合物の投与前各動物の反応時間を、尾に光のビームを集中し、或る潜伏期後反射の中止が

明らかになることにより求め、3～8秒の潜伏期を示すマウスのみを薬剤の効果の評価に次に用いた。

テスト化合物を蒸留水又は蒸留水プラス0.1 M AMSの何れかに溶解しそして10 ml/kgの最終容量で皮下経路により投与した。コントロールの動物には10 ml/kgの適切な媒体のみを与えた。30分間の予備処理後マウスを再び加熱源の下に置き、反応時間を再び求めた。

保護率は、群中のマウスの全数の多として示される、反応時間が予備処理値に比べて2倍であつたマウスの数として求められた。結果を表Ⅱに要約する。

表 Ⅱ
薬理学上のデータ

実施例	鎮 マウスくもん (度) ED 50mg/kg SC	痛 マウス尾フリック ED 50mg/kg SC	作用の持続	
			マウス尾フリック(度) MTFQ ED 50の活性多 30'	90'
1	0.093 (0.076-0.113)	0.405 (0.230-0.607)	87	68
2	0.091 (0.075-0.112)	0.147 (0.091-0.237)	66	44
3	0.149 (0.104-0.212)	0.202 (0.135-0.303)	86	17
4	0.163 (0.123-0.217)	0.749 (0.448-1.252)	80	54
5	0.030 (0.019-0.047)	0.135 (0.083-0.221)	83	42
6	----	(1.78mg/kg 60%)	77	35
7	0.141 (0.128-0.156)	0.825 (0.493-1.378)	87	39
8	----	10mg=20%で保護		
9	0.029 (0.023-0.036)	0.136 (0.060-0.304)	86	58

実施例	鎮	痛	作用の持続	
	マウス くもん (度) ED50mg/kg SC	マウス尾フリック ED50mg/kg SC	マウス尾フリック(度) MTFQ ED50の活性多 30'	90'
10	0.023 (0.019-0.028)	0.116 (0.078-0.174)	59	57
11	0.605 (0.493-0.741)	1.163 (0.776-1.743)	59	57
12 12	0.273 (0.159-0.465)	1.212 (0.726-2.027)	67	65
13	----	10mg=60多 で保護		
14	0.147 (0.114-0.191)	0.824 (0.512-1.326)	69	69
15	0.242 (0.179-0.329)	1.797 (1.075-3.002)	58	63

第1頁の続き

⑤Int. Cl.³

識別記号

庁内整理番号

A 61 K 31/445

31/55

C 07 D 207/09

223/04

225/02

// C 07 D 223/10

6742-4C

8413-4C

8413-4C

8413-4C

優先権主張 ②1989年7月18日③イギリス(GB)④8916396.8

⑦発明者 ロベルト・コーレ

イタリー国, ミラノ, バランザーテ20021, ヴィア, ザン
ベレッツィ, ドットレー・ロ・ザンベレッツィ・エツセ・ビ
ア(番地なし)

⑦発明者 ギウリオ・ドンジョ

イタリー国, ミラノ, バランザーテ20021, ヴィア, ザン
ベレッツィ, ドットレー・ロ・ザンベレッツィ・エツセ・ビ
ア(番地なし)

⑦発明者 アントニオ・ジオルダ

イタリー国, バビア27100, ヴィア・フォルベルチ 3

ーニ

自 手 記 正 正

平成元年10月25日

特開平2-129168 (27)

1. 事件の表示

特開平 / -246626号

2. 発明の名称

所収化合物、その製法及びそれを含む医薬組成物

3. 補正をする者

事件との関係 出 願 人

住 所 イタリア国、ミラノ、パランザーテ20021、ヴィア、
ザンベレッチ(番地なし)
名 称 ドットレー・ロ・ザンベレッチ・エッセ・ビ・ア

4. 代 理 人

住 所 東京都中央区日本橋兜町12番1号 太洋ビル

電話(03) 6 6 6 3

氏 名 (5782) 弁護士 伏 沢 政 光

5. 補正により増加する請求項の数 3

6. 補正の対象 明 細 書

7. 補正の内容 別紙の通り、手出明細書のタイプ修正
(内容に変更なし)